

·科技风云·

基因编辑技术再获突破

基因病,顾名思义,是由基因异常引起的疾病。比如癌症,它的本质就是基因病。对于这类疾病的研究,很多科学家都从它的源头——基因着手。

人体的基因组有30亿个碱基对,若要辨别出每个基因病所对应的基因可谓海底捞针。10月19日,《Cell》杂志上的一篇文章显示,科学家在这方面的工作又向前一步。该文章报道了英国维尔康姆基金会桑格研究所(Wellcome Trust Sanger Institute)的研究人员开发出一种方法,可鉴定哪些基因与癌症进化有关,并能分辨出这些基因中有多少突变会导致癌症形成。他们在研究29种癌症的7600多个肿瘤样本后发现,癌症的形成需要1~10个突变,且不同类型的癌症所需驱动癌症的突变数量差异很大,比如,肝癌的发生大约平均需4个驱动突变,而结肠直肠癌则需要10个左右。(10月24日生物探索网)

无独有偶,10月31日,《Nature Communications》上的一篇文章显示,英国弗朗西斯·克里克研究所的科学家利用单核苷酸多态性分析建立了一个统计模型,可对新的肿瘤抑制基因进行识别。研究人员使用模型对乳腺癌、肺癌等12种癌症中2218例肿瘤样本中的肿瘤抑制基因数量进行了评估,最终发现96个基因缺失,其中,在43个肿瘤抑制基因中,有27个是此前未知的。作者Peter Van Loo说,这种计算工具是发现癌症相关基因的有力手段。(11月3日生物探索网)

基因病若要从根源上得到治愈,就需要对异常基因进行编辑。近几年,CRISPR/Cas9这种基因编辑技术因具有明显的优点而迅速成为生命科学中的热门技术。CRISPR系统就像一把剪刀,可对目标基因进行切除。然而,CRISPR存在严重脱靶效应,美国博德研究所华人科学家张锋说,“它在作出精确的改变时效率并不高,基于核酸酶(最常见的是Cas9)的基因编辑非常适合用于让基因失活”。而且,由于它直接编辑DNA,伦理与安全上

一直存在争议。因此,张锋带领的团队另辟蹊径,开辟出了新的领域。

我们退后一步想,DNA转录为RNA,RNA翻译成蛋白质,那么,即使DNA发生突变,如果能在RNA翻译成蛋白质之前保证RNA的正确,也是可以的。这样不仅解决了问题,还规避了CRISPR系统面临的伦理问题。张锋的团队就转到了对RNA进行碱基编辑的路上。

2016年6月,张锋团队首次描述了一种RNA靶向的CRISPR酶——C2c2(现称

碱基编辑技术将基因编辑领进了点对点时代,而“REPAIR”系统则扩展了编辑DNA的策略。随着对特定突变基因识别以及基因编辑这些技术的发展,基因编辑来治疗基因病不再遥不可及。

Cas13a),可切割细菌细胞中特定的RNA序列。2017年4月,他们在《Science》上发文称,CRISPR/Cas13a能指示出目标RNA或DNA分子中单分子的存在。10月4日,张锋团队在《Nature》上的文章称,CRISPR/Cas13a可在哺乳动物细胞中特异性地下调内源性RNA和报告RNA的水平。10月25日,他们在《Science》上的另一篇文章报告了新研制出一种对RNA进行编辑的系统——“REPAIR”,可高效修复RNA的单个核苷。

“REPAIR”的基本元件是PspCas13b酶和ADAR2蛋白。张锋团队设计了Psp-Cas13b的“变体”,使之结合在特定的RNA片段上,同时,ADAR2蛋白将该片段上的腺嘌呤核苷(A)替换成次黄嘌呤核苷(I)。这是由于鸟嘌呤核苷(G)突变为A经常发生,这与杜氏肌营养不良症、帕金森病等疾病密切相关。

在“REPAIR”的基础上,他们设计出“REPAIR2”版本,该版本对目标RNA的编辑效率为20%~40%,最高达51%,在转录组中可检测到的脱靶次数从1.8万次降至20次。为检测效果,张锋团队人工合成了会造成范科尼贫血和X连锁性肾源性尿崩症的突变并引至人体细胞中,发现RNA上的致病突变得到修复。然而,RNA在细胞中存在时间比较短暂,这意味着可能需重复给药。不过,也正是

因为如此,即使存在脱靶效应,这些错误信息也不会是永久性的。张锋表示,编辑RNA这一新技能打开了更多的可能,几乎可以在所有细胞中修复蛋白质功能,有助于多种疾病治疗。(10月26日澎湃新闻)

CRISPR系统还有一个弱势,它切割的是双链DNA,当面对很多由单碱基突变引起的疾病时就无能为力了。哈佛大学/Broad研究所的教授David R. Liu就针对单碱基的编辑进行了研究,并于2016年开创了DNA碱基编辑技术。David Liu将DNA中的胞嘧啶(C)转化为尿嘧啶(U),实现了C·G碱基对向T·A碱基对的转换。近期,他的工作进一步取得重要成果,研制出“新碱基编辑器”ABE(Adenine Base Editor),让A转变为G,从而实现了T·A向C·G转换,研究成果于10月25日发表在《Nature》上。

碱基编辑技术的原理是利用酶精确地重新排列其中一个碱基上的一些原子,从而将该碱基转化为不同的碱基,同时不改变其周围的碱基。美国哈佛大学CRISPR研究员George Church说,在这项研究中,重要的事情是对TadA酶进行基因改造,使之具备某种非天然的功能。研究人员将TadA酶突变体放至细菌细胞中,并让这些细菌细胞在抗生素存在时,将抗生素抗性基因中的A转换为I。存活下来的细菌就编码了具有“将DNA中A转化成为I”这种能力的TadA突变体。最终,他们获得了理想的酶。令人兴奋的是,ABE不仅能高效地纠正点突变,而且几乎没有副产物。不过,David Liu说,人们不应认为碱基编辑比CRISPR更好,它们只是不同而已,就像一艘船与一辆车的关系。(10月26日生物谷)

碱基编辑技术将基因编辑领进了点对点时代,而“REPAIR”系统则扩展了编辑DNA的策略。随着对特定突变基因识别以及基因编辑这些技术的发展,基因编辑来治疗基因病不再遥不可及。

文/王丽娜